

Japanese Unexamined Patent Publication No. 64(1989)-057170
(partial translation)

After the predetermined enzyme immunoreaction is performed in the manner as described above, the plate 15 is fed to the photometric unit 28 and the test solution in the well 31 is subjected to colorimetric measurement. After the colorimetric measurement, the plate 15 is fed into the bottom step of the stocker 39. The plates 15 are put into upper steps one after another, and after the analysis, they are taken out together and discarded.

【FIG 1】

- 1 Sampler
- 2 Sample Vessel
- 3 Rack
- 5 Dilution Plate
- 6 Stocker
- 7 Feeding Belt
- 9 Sample Pipetting Device
- 12 Diluted Solution Pipetting Unit
- 13 Diluted Sample Pipetting Unit
- 14 Agglutination Reaction Plate
- 15 Enzyme Immunoreaction Plate
- 25 Feeding Belt
- 27 Reagent Vessel
- 28 Photometric Unit
- 34 Cleaning Unit
- 35 Reagent Pipetting Unit
- 36 Cleaning Unit
- 37 Reagent Pipetting Unit
- 38 Reagent Pipetting Unit
- 90 Thermostatic Oven

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 64-057170

(43)Date of publication of application : 03.03.1989

(51)Int.Cl.

G01N 33/543

G01N 35/02

(21)Application number : 62-211363

(71)Applicant : OLYMPUS OPTICAL CO LTD

(22)Date of filing : 27.08.1987

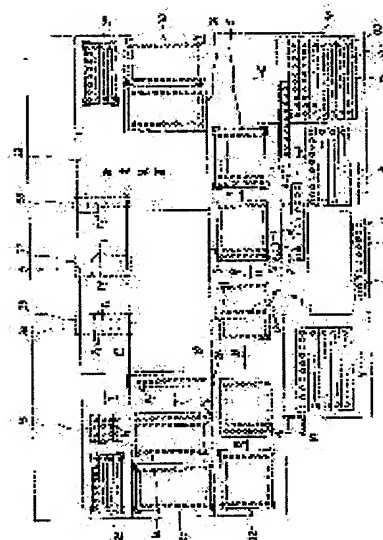
(72)Inventor : AIHARA TAKAYUKI
TAKASUGI NOBORU

(54) AUTOMATIC ANALYZER

(57)Abstract:

PURPOSE: To automatically perform the examination of a blood type, antibody screening and an infectious disease, by successively feeding a plate for agglutination reaction and a plate for enzyme immunoreaction and selectively distributing a diluted sample from the well of a dilution plate.

CONSTITUTION: A dilution plate 5 having a well receiving a sample is successively fed. Further, a plate 14 for agglutination reaction having a well provided with a bottom surface capable of forming a particle agglutination pattern and a plate 15 for enzyme immunoreaction having a well provided with a predetermined antigen or antibody as a solid phase are successively fed along an agglutination reaction line 16 and an enzyme immunoreaction line 17. The diluted sample received in the well of the dilution plate 5 is selectively distributed in the wells formed to the agglutination reaction plate 14 and the enzyme immunoreaction plate 15 and the judgement of a blood type due to the presence of agglutination or the examination of various infectious diseases due to a cross matching test and enzyme immunoreaction is simultaneously or selectively performed with respect to the distributed sample in the same apparatus.



⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭64-57170

⑪ Int. Cl.⁴
G 01 N 33/543
35/02

識別記号 庁内整理番号
X-7906-2G
G-7906-2G
Z-6923-2G

⑬ 公開 昭和64年(1989)3月3日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全15頁)

⑭ 発明の名称 自動分析装置

⑮ 特 願 昭62-211363

⑯ 出 願 昭62(1987)8月27日

⑰ 発 明 者 相 原 孝 行 東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目43番2号 オリンパス光学工業株式会社内

⑱ 発 明 者 高 杉 登 東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目43番2号 オリンパス光学工業株式会社内

⑲ 出 願 人 オリンパス光学工業株式会社 東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目43番2号

⑳ 代 理 人 弁理士 杉村 暁秀 外1名

明 細 書

1. 発明の名称 自動分析装置

2. 特許請求の範囲

1. サンプルを受ける複数のウェルをそれぞれ有する多数の希釈用プレートを経次搬送する手段と、

粒子凝集パターンを形成し得る底面を有する複数のウェルをそれぞれ有する多数の凝集反応用プレートを凝集反応用ラインに沿って順次搬送する手段と、

所定の抗原または抗体を固相化した複数のウェルをそれぞれ有する多数の酵素免疫反応用プレートを酵素免疫反応ラインに沿って順次搬送する手段と、

前記希釈用プレートのウェルに収容される希釈サンプルを、前記凝集反応用プレートに形成したウェルおよび前記酵素免疫反応用プレートに形成したウェルに選択的に分注する希釈サンプル分注手段とを具え、

凝集の有無による血液型の判定、交差適合

試験および酵素免疫反応による各種の感染症の検査を同一装置内で同時または選択的に行うことができることを特徴とする自動分析装置。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は自動分析装置、特に自動的に輸血検査を行うのに好適な自動分析装置に関するものである。

〔従来の技術〕

従来、輸血を行う際には、病院側においては、患者(受血者)から採取した血液について、ABO式、Rh(D)式等の血液型検査や不規則抗体の同定を行う抗体スクリーニングやHBs, HBc, ATL, HIV, 梅毒等の感染症の検査を行っているが、感染症の検査については患者担当医からの依頼があった場合にだけ行うのが普通である。また、血液センタにおいては、献血者(供血者)から採取した血液について、血液型検査、抗体スクリーニングおよび感染症の検査を行っている。

輸血を行うときは、患者と同じ血液型（ＡＢＯ式；Ｒｈ式）の血液の供給を血液センタから受けるようにしているが、この場合、単に血液型が同じであるからと云って輸血を行うことはできず、受血者と供血者の血液を混合したときに、凝集や溶血が起こらないことを検査した上で輸血を行う必要がある。このような検査は交差適合試験と呼ばれており、受血者の血清と供血者の血球とを混合する主試験と、受血者の血球と供血者の血清とを混合する副試験とが行われている。

〔発明が解決しようとする問題点〕

上述したように、輸血を行なうに当っては、病院側では患者の血液型や抗体スクリーニングの検査を行ない、場合によっては感染症の検査も行なうとともに血液センタから供給される同じ血液型の血液との交差適合試験も行なっている。従来、患者の血液型や抗体スクリーニングの検査を自動的に行なうようにした装置は既知であり、例えば本願人の出願に係る特開昭58-105065号公報に記載されている。また、血液センタにおいて、各

種感染症の検査を酵素免疫反応により行なうようにした自動分析機も既知であり、同じく本願人の出願に係る特開昭56-147067号公報に記載されている。しかしながら、交差適合試験は病院において用手法により行なわれており、能率良く処理することができなかった。また、検査員の労働力の削減、人的ミスの排除などのために交差適合試験を自動的に行なうことができる分析装置の開発が強く望まれていた。しかしながら、このような交差適合試験を自動的に行なうことができる分析装置が開発されたとしても病院にはこの他に血液型検査および抗体スクリーニングを自動的に行なう分析装置を設置する必要があり、設備に多額の経費が掛かるとともにスペースも多く必要となる欠点がある。特に2台の自動分析装置を用いるときは、サンプルも2つに分けなければならないとともに分析結果の統合も面倒となる欠点もある。

本発明の目的は、上述した欠点を除去し、血液型、抗体スクリーニングおよび感染症の検査を自動的に行なうことができるとともに交差適合試験

をも自動的に行なうことができる自動分析装置を提供しようとするものである。

〔問題点を解決するための手段および作用〕

本発明による自動分析装置は、サンプルを受け複数のウェルをそれぞれ有する多数の希釈用プレートを順次搬送する手段と、

粒子凝集パターンを形成し得る底面を有する複数のウェルをそれぞれ有する多数の凝集反応用プレートを凝集反応ラインに沿って順次搬送する手段と、

所定の抗原または抗体を固相化した複数のウェルをそれぞれ有する多数の酵素免疫反応用プレートを酵素免疫反応ラインに沿って順次搬送する手段と、

前記希釈用プレートのウェルに収容される希釈サンプルを、前記凝集反応用プレートに形成したウェルおよび前記酵素免疫反応用プレートに形成したウェルに選択的に分注する希釈サンプル分注手段とを具え、

凝集の有無による血液型の判定、交差適合試験

および酵素免疫反応による各種の感染症の検査を同一装置内で同時または選択的に行うことができることを特徴とする自動分析装置。

このような本発明の自動分析装置によれば、希釈サンプルを凝集反応用プレートのウェルに分注することにより凝集の有無による血液型の判定を行なうことができるとともに酵素免疫反応用プレートのウェルに分注することにより各種の感染症の検査を行なうことができ、さらに受血者と供血者の希釈サンプルを凝集反応用プレートのウェルに交差分注することにより生理食塩水法および酵素法による交差適合検査を行なうことができる。さらに後述するように、間接クームス試験法により交差適合検査を行なうための間接クームス用検液を自動的に作成することもできる。

〔実施例〕

第1図は本発明の自動分析装置を適用した自動輸血検査装置の一実施例の全体の構成を示す斜視図であり、第2図は同じくその線図の平面図ある。符号1はサンプル全体を示すものである。本例で

は分析すべきサンプルを収容したサンプル容器2は10本を単位としてラック3に装填してあり、これらのラックを矢印Aで示すように矩形的経路を経て順次搬送するようにしている。図面を明瞭とするために、第1図ではラック3の総てにはサンプル容器2を装填していない。ラック3は点P₁で示すサンプル吸引位置に順次のサンプル容器2を位置出しするように間欠的に送られ、このサンプル吸引位置P₁に位置出しされるサンプル容器2に設けられているバーコードおよびラック3に設けられているバーコードをバーコードリーダ4によって読取るようにしている。このバーコードは各サンプルを特定するIDマークや分析項目等を特定するマークから構成されており、このバーコードを読取ることによりサンプルと分析結果との照合を行うとともに必要な分析動作を行なうように各部を制御するようにしている。

自動分析装置には、未使用のサンプル希釈用プレート5を積重ねてストックするとともに最下段のプレートから順次排出するサンプル希釈用プレ

ートストック6を設ける。このストック6から排出されたサンプル希釈用プレート5はエンドレスベルトとして示してある搬送手段7によって矢印Bで示すようにラック3と平行にステップ状に搬送される。各サンプル希釈用プレート5には第3図に示すように多数のウェル8-1-1~8-1-8; 8-2-1~8-2-8; ... 8-10-1~8-10-8をマトリックス状に形成してある。本例では1列に8個のウェルを配列してある。さらに希釈用プレート5の搬送経路にはサンプル吸引吐出装置9を設ける。このサンプル吸引吐出装置9には2本のサンプル吸排プローブ10a, 10bを設けるとともにこれらのプローブをサンプル吸引位置P₁で上下動させる機構と、サンプル吸引位置P₁と吐出位置P₂(8個所)との間で往復動させる機構と、サンプルを吸排するためのマイクロシリンジ機構とを設ける。また、サンプル吸引位置P₁と吐出位置P₂の間には洗浄槽11を設け、ここでプローブ先端の内外壁を洗浄するようにする。したがって、プローブ10a, 10bはこの洗浄槽11の位

置でも上下動できるようになっている。

上述したようにサンプル吸引吐出装置9に2本のプローブ10a, 10bを設けるのは、後述するように、1本のサンプル容器2に血漿と血球とが分離して収容されており、これらを別々に分注するためである。また、サンプルの液面検知やサンプルの吐出検知を行なったているが、これらの機構は自動分析装置において既知であるので詳しい説明は省略する。

一方のプローブ10aに血漿サンプルを吸引した後、これを希釈用プレート5の1列のウェル8の4個に次々と分注し、次に他方のプローブ10bに吸引した血球サンプルを残りの4個のウェル8に順次分注する。このようにして1列分の分注が終わったら、サンプルラック3をA方向に1ピッチ前身させるとともに希釈用プレート5をB方向に1ピッチ前進させ、次のサンプル容器2に収容されているサンプルを希釈用プレート5の次の列のウェル8に同様に分注する。このようにして順次のサンプルを希釈用プレート5のウェル8に分注

するが、この場合、各サンプルを1列8個のウェル8の全部に分注する必要はないとともに、2列に亘って分注することもできる。

上述したようにサンプルの分注を受けた希釈用プレート5はベルト7によってさらに矢印Bの方向へ搬送されて希釈液分注装置12による希釈液分注位置P₃(8個所)に位置出しされる。この希釈液分注装置12は8本の分注ノズルを具え8個の希釈用プレート5の1列8個のウェル8に同時に所定量の希釈液を分注することができるようにになっている。

上述したように、所望の希釈液により所望の希釈倍率で希釈された希釈サンプルをウェル8に収容した希釈用プレート5はさらに希釈サンプル吸引位置P₄(8個所)に位置出しされる。この希釈サンプル吸引位置P₄には希釈サンプル分注装置13を設け、希釈サンプルを凝集反応用プレート14および酵素免疫反応用プレート15に選択的に分注できるようにする。これらの凝集反応用プレート14および酵素免疫反応用プレート15は、希釈用プレ

ート5の搬送通路と平行に設けられた凝集反応ライン16および酵素免疫反応ライン17に沿って矢印CおよびDで示す方向にステップ状に搬送されるように構成する。希釈サンプル分注装置13は4本の吸排プローブ18、これらプローブを上下動する機構、これらプローブを希釈用プレート5、凝集反応用プレート14、酵素免疫反応用プレート15および洗浄槽19の間で往復動させる機構、プローブから所定量の希釈サンプルを吸排するマイクロシリンジ機構、洗浄液をプローブ内に流す機構等を設けてある。

本例の凝集反応用プレート14には、第4図Aに示すように多数のウェル20-1-1~20-1-12; 20-2-1~20-2-12; ... 20-8-1~20-8-12をマトリックス状に形成し、1列には12個のウェルが配列されている。各ウェル20は第4図Bに示すように円錐状の傾斜底面20aを有し、この底面には微細なステップを形成し、凝集反応によって安定した粒子基層が形成されるようにしている。

望のウェル20に分注する。酵素免疫反応を行なう場合には同様の操作により希釈サンプルを吐出位置P₇(4個所)において酵素免疫反応用プレート15のウェル内に分注する。

希釈サンプルの分注を受けた凝集反応用プレート14はエンドレスベルト25として示されている搬送手段により反応ライン16を経て矢印Cで示す方向にステップ状に搬送され、試薬分注位置P₇(12個所)に位置出しされる。この試薬分注位置P₇には試薬分注装置26を設ける。この試薬分注装置26には12本の試薬分注プローブと、これらのプローブを試薬容器27と分注位置P₇との間で移動させる機構と、プローブに対して試薬を吸排するマイクロシリンジ機構とを設け、所望の試薬をプレート14のウェル20内に同時に分注できるように構成する。試薬の分注を受けたプレート14はさらに矢印Cの方向に反応ライン16に沿って搬送され、測光装置28に送り込まれる。測光装置28においてはプレート14のウェル20の底面20aに形成される粒子の凝集パターンを光電的に検出するが、その構成

希釈サンプル分注装置13によって希釈サンプルの分注を終わった希釈用プレート5はストック22に順次下方から収納される。これらの使用済み希釈用プレート5は後にまとめて取出して廃棄するか洗浄して再使用する。一方、凝集反応用プレート14はストック23の最下層から順次供給され、酵素免疫反応用プレート15はストック24の最下層から順次供給される。

希釈用プレート5のウェル8に収容されている希釈サンプルを希釈サンプル分注装置13のプローブ18により所定量吸引した後、プローブを凝集反応用希釈サンプル吐出位置P₅(12個所)に移動させ、凝集反応用プレート14の所定のウェル20に吐出する。どのような希釈サンプルをどのウェルに吐出するのかについては後に詳述する。吐出後プローブ18を洗浄槽19の上方位置に移動させた後、洗浄槽内に侵入させ、洗浄液をプローブから吐出させて内壁を洗浄するとともに洗浄槽内の洗浄液により外壁を洗浄する。以上の操作を繰り返して所望の希釈サンプルを凝集反応用プレート14の所

および動作については後に説明する。凝集パターンが検出されたプレート14はさらに目視観察装置29に送られ、ここで凝集パターンを目視により観察できるようにする。このため、目視観察装置29には均一照明光源および観察用透明窓を設けるが、その構成も後に説明する。目視観察が終わったプレート14はさらに使用済み凝集反応用プレートストック30に最下層から積込まれる。これらのプレート14も後にまとめて取出す。

第5図AおよびBは酵素免疫反応用プレート15の構成を示す平面図および断面図である。本例ではそれぞれ8個のウェル31を形成した細長いサブプレート15-1~15-4を4列配列して構成し、各サブプレートのウェル31の内壁には同じ抗原または抗体32を固相化したものである。このように1個のサブプレートには1種類の抗原または抗体を固相化しているので固相化のための処理が容易になるとともにサブプレートの組合せによって種々の感染症の分析が可能となる。これらのサブプレート15-1~15-4は棒状のキャリア

33に嵌め込み、このキャリアを搬送機構に装着する。サブプレートは使い捨てとするが、キャリア33は繰り返し使用する。

酵素免疫反応用プレートストッカ24から供給され、所望の希釈サンプルが分注された酵素免疫反応用プレート15は、そのウェル31内でサンプル中の抗体または抗原とウェルに固相化された抗原または抗体32との間で抗原-抗体反応が行なわれながら搬送され、第1の洗浄位置 P_1 （4個所）に位置出しされる。この洗浄位置 P_1 には第1洗浄装置34を設け、ウェル31内の液体を吸引除去した後洗浄液を給排してウェルの洗浄を行ない、ウェル31の内壁に固相化された抗原または抗体32と結合したサンプル中の抗体または抗原と結合していない自由な抗体または抗原とを分離する。この分離を以後、B-F（Bound-Free）分離と称することにする。第1回目のB-F分離を行った後、プレート15は試薬分注位置 P_2 に位置出しされ、試薬分注装置35により酵素標識試薬の分注を受け抗原-抗体反応により酵素を標識した抗原または抗体と、ウ

エル31に固相化された抗原または抗体32に結合されているサンプル中の抗体または抗原とを結合させる。次にプレート15は第2の洗浄位置 P_3 （4個所）に位置出しされ、第2の洗浄装置36により第2回目のB-F分離を行なう。次にプレート15は試薬分注位置 P_4 （4個所）に位置出しされ、試薬分注装置37により酵素発色試薬の分注を受け、ウェル31に結合された酵素の存在下で酵素発色反応を行なう。プレート15はさらに矢印D方向に搬送され、試薬分注位置 P_5 （4個所）に位置出しされ、試薬分注装置38により反応停止液の分注を受け、発色反応を停止する。このようにして所定の

酵素免疫反応を行った後、プレート15は測光装置28に送られ、ウェル31内の検液を比色測定する。比色測定後プレート15はストッカ39の最下段に送り込み、順次上方へ収納して行き、分析後プレート15はまとめて取出して廃棄する。

なお、第1図において、2本のマイクロシリンジ40はサンプル容器2からサンプルを吸引して希釈プレート5のウェル8へ吐出するサンプル分注

装置9のマイクロシリンジであり、8本のマイクロシリンジ41は希釈液プレート5のウェル8へ希釈液を分注するための希釈液分注装置12のマイクロシリンジであり、4本のマイクロシリンジ42は、希釈プレート5のウェル8に收容されている希釈サンプルを凝集反応用プレート14および酵素免疫反応用プレート15のウェルに分注する希釈サンプル分注装置13のマイクロシリンジであり、12本のマイクロシリンジ43は、凝集反応用プレート14のウェルに試薬を分注する試薬分注装置26のマイクロシリンジである。また、凝集反応ライン16および酵素免疫反応ライン17はそれぞれ恒温槽（エアバス）内に設置されており、プレート14のウェル内の液体を25℃以上の常温に保つとともにプレート15のウェル内に收容されている液体を、例えば37℃に保つようにしている。また酵素免疫反応に用いる酵素標識試薬および発色反応試薬は8℃前後の低温で保冷して変質を防ぐようにしているが、その他の試薬、希釈液、洗浄液は室温のままとしている。さらに第1図に示すように、各種の情報

を入力したり、動作指令を入力するためのキーボード50、各種データの表示を行なうディスプレイ51、各種データの記録を行なうフロッピーディスクドライブ52および分析結果の出力を行なうプリンタ53が設けられている。

第6図AおよびBは測光装置28の詳細な構成を示すものであり、本例では測光装置を凝集反応用プレート14のウェル20の底面に形成される粒子パターンを光電的に検出するのと酵素免疫反応用プレート15のウェル31に收容されている酵素反応液を比色測定するのに共通に用いるようにしている。このために白色光源60、集光レンズ61、リレーレンズ62、63、回転フィルタ64、モータ65、ミラー66、絞り67、集光レンズ68、絞り69および光電変換ディテクタ70を設ける。回転フィルタ64には、酵素免疫反応による検液を比色測定するためそれぞれ異なる波長 $\lambda_1 \sim \lambda_n$ を透過するフィルタ64-1~64-5を設けるとともに凝集パターンを測定する際に白色光を透過する開口部64-6を設ける。また、ミラー66からディテクタ70に到る光学系部分

は走査ヘッド71を構成し、第6図において矢印Aで示す方向に移動できるように構成されている。したがってリレーレンズ62からミラー66までの光路長は変化することになる。凝集反応用プレート14および酵素免疫反応用プレート15は第6図の紙面に垂直な方向にステップ状に移動されるように構成されている。粒子凝集パターンを測定するときは回転フィルタ64の開口部64-6を光路中に挿入するとともに絞り67を光路中に挿入し、プレート14のウェル20の底面20aに形成される粒子凝集パターンの像を走査して検出するようにする。このようにして1列12個のウェル20の底面の粒子凝集パターンを順次検出する。酵素免疫反応の比色測定を行う場合には、第6図Bに示すように走査ヘッド71を酵素免疫反応用プレート15まで移動させ、各分析項目に指定される波長に応じたフィルタ部分64-1~64-5のいずれかが光路中に挿入されるようにするとともに絞り67を光路から外す。これにより所定の波長の光束がレンズ63によりキャリア33およびサブプレート15-1~15-4の1つを経てウ

エル30内の検液に投射され、透過光をディテクタ70により受光して比色測定を行う。このようにして本例では測光装置28において、凝集パターンの検出と比色測定を行うことができ、これらの検出に別々の測光装置を設ける場合に比べて測光装置の構成を簡単かつ小形とすることができる。

第7図は、凝集反応用プレート14のウェル20に形成された粒子凝集パターンの目視観察装置29の構成を示すものである。搬送ベルト7の下方には蛍光灯より成る照明ランプ80と、照明ランプから放射される光を拡散するスリガラスより成る拡散板81とを配置し、プレート14の上方には透明なガラス板82を配置し、このガラス板を透してプレート14のウェル20に形成されている粒子凝集パターンを目視により観察できるようにしている。また目視観察装置29を通過したプレート14はストック30の最下層に送り込まれるようになっている。

以下、上述した自動分析装置を用いて種々の分析を行う際の動作について説明する。本例の自動分析装置は輸血検査装置として構成されており、

各種血液型の判定、各種感染症の検査、交差適合試験を行うものである。血液型については、ABO式血液型の他にRh式血液型、MNS_s式血液型、P式血液型、Kell式血液型、Lewis式血液型、Duffy式血液型、Kidd式血液型、Diego式血液型等があり、これらの血液型を不規則抗体スクリーニングで判定するようにしている。また、Rh式血液型の中にはさらにRh(D)式、Rh(d)式、Rh(C)式、Rh(c)式、Rh(E)式、Rh(e)式等がある。本発明の装置では凝集反応によりこれらの血液型の判定を行うようにしている。また、感染症としてはHB_s抗原、HB_s抗体、HB_e抗体、梅毒抗体、ATL抗体、HIV抗体等が代表的なものとして挙げられるが、これらの感染症は酵素免疫反応により検査するが、抗原-抗体反応でも検査できる。この場合、各サンプルについて血液型と感染症とは同時に分析できるようにしている。交差適合試験としては、受血者の血清と供血者の血球とを混合して凝集または溶血の有無を調べる主試験と、受血者の血球と供血者の血清とを混合して凝集また

は溶血の有無を調べる副試験とがあり、これらの試験は浮遊液として生理食塩水を用いる生理食塩水法と、これにさらに反応促進剤としてプロメリン、パパイン、フィシン等の酵素を加える酵素法と、血球を遠心洗浄した後、クームス血清を加えたりプロメリンを加え、さらに遠心して凝集の有無を調べる間接クームス法等があるが、いずれの方法を用いてもすべての抗体の反応を検出することはできないので、上記3つの方法を本装置において行うものとする。しかし、本発明の装置では間接クームス法については、受血者の血清および血球と供血者の血球および血清とを交差分注して検液を作成する処理まで行えるようにして、装置の小型化を図っている。

血液型の判定および感染症の検査

血液型の判定および感染症の検査を行う場合には、サンプルラック3には第8図AおよびBに示すようにサンプルをセットする。すなわち第8図Aでは各サンプルの血清をそれぞれ1本のサンプル容器2-1-1, 2-2-1 --- 2-5-1に収容するととも

に遠心分離した血漿および血球をそれぞれサンプル容器2-1-2, 2-2-2 --- 2-5-2に收容する。血清サンプルは不規則抗体スクリーニングおよび感染症の検査を主に行うためのものであり、血漿および血球はA B O式およびR h式血液型判定を主に行うためのものである。このようにして1本のラック3には5人分の血液サンプルをセットすることになる。また、第8図Bに示す場合には、各サンプル容器2-1 ~ 2-10に各サンプルの遠心分離した血漿および血球を收容しており、この場合には感染症の検査とA B O式およびR h式血液型判定とを行うものであり、10人分の血液サンプルがセットされる。以下の説明においては、第8図Aに示すように、各サンプルの血清と血漿および血球とを2本のサンプル容器に收容するものとする。

上述したように各サンプルについて血清サンプルと遠心分離した血漿および血球サンプルとを2本のサンプル容器2-1-1 ~ 2-5-1 および2-1-2 ~ 2-5-2 に收容したラック3をサンプル吸引位置P₁に位置出しする。まず、サンプル容器2-1-1 に収

容されている血清サンプルをサンプル分注プローブ10aにより所定量吸引する。この分注量は分析すべき項目数に応じて設定する。このようにプローブ10a内に吸引した血清サンプルをサンプル吐出位置P₂に位置出しされている希釈用プレート5の1個または複数個のウェル8内に分注する。分注後、プローブの内外壁を洗浄槽11において洗浄する。この間サンプルラック3を1ピッチ前進させ、血漿および血球サンプルを收容した2番目のサンプル容器2-1-2をサンプル吸引位置P₁に位置出し、プローブ10aに血漿サンプルを所定量吸引し、次いで血球サンプルをプローブ10bに所定量吸引する。このようにして吸引した血漿サンプルを希釈用プレート5の同一列のウェル8の1個または複数個に吐出するとともに血球サンプルを希釈用プレート5の1個または複数個のウェル8内に吐出する。このようにして1つのサンプルの血清、血漿および血球サンプルを希釈用プレート5の第1列目のウェル8-1-1 ~ 8-1-8内に所定量分注し、その後プローブ10a, 10bを洗浄する。こ

のような操作をサンプルラック3および希釈プレート5を順次にステップ送りしながら繰返し、順次のサンプルの血清、血漿および血球サンプルを希釈用プレート5の各列のウェル8に分注する。

次に、希釈用プレート5は希釈液分注位置P₃に位置出しされ、ここで希釈液分注装置12により所定の希釈液を所定量分注する。希釈液としては通常生理食塩水を使用するが他の希釈液を用いることもできる。また、希釈倍率はそれぞれの反応に応じて設定する。この場合、サンプルと希釈液とを十分に混合するために、希釈液分注プローブを液中に浸漬させて吸排を繰返すようにすることもできるが、この場合には希釈液分注プローブの洗浄を行ってサンプル間でのキャリーオーバーを防止する必要がある。このようにして所望の希釈サンプルを作成した後、希釈用プレート5を希釈サンプル吸引位置P₄に位置出しする。この位置では4本の吸排プローブ18を用いて希釈血清サンプル、希釈血漿サンプル、希釈血球サンプルを凝集反応用プレート14および酵素免疫反応用プレート15の

ウェルに選択的に分注する。すなわち、希釈血清サンプルは酵素免疫反応用プレート15の1列のウェル31内に所定量ずつ分注し、希釈血漿サンプルおよび希釈血球サンプルは凝集反応用プレート14の1列のウェル20内に所定量ずつ分注する。本例では酵素免疫反応用プレート15の1列のウェル31は4個あるので4種類の感染症について同時に検査を行うことができる。また、凝集反応用プレート14の1列のウェル8は12個あり、4チャンネルでA B O式の血液型の表、裏の判定を行い、1チャンネルでR h式血液型の判定を行い、残りの7チャンネルで他の血液型の不規則抗体スクリーニングを行う。このため希釈血球サンプルは凝集反応用プレート14の2個のウェル20-1-1 ~ 20-1-2に分注し、残りの10個のウェル20-1-3 ~ 20-1-12には希釈血漿サンプルを分注する。この場合血漿サンプルの代わりに血清サンプルを用いてもいいので、希釈血清サンプルを凝集反応用プレート14のウェル20に分注することもできる。

上述したように、酵素免疫反応用プレート15の

ウェル31の内壁には所定の抗原または抗体32が固相化されているので希釈血清サンプルの分注とともに免疫反応が始められる。一方、凝集反応用プレート14では希釈血漿サンプルおよび希釈血球サンプルの分注だけでは反応は起こらず、試薬分注位置 P_1 において試薬の分注を受けてから凝集反応が開始される。この凝集反応用試薬としては、12種類の第1試薬と2種類の第2試薬との14種類の試薬を用意する。ABO式血液型の判定については2個の希釈血球サンプルに抗A血清試薬および抗B血清試薬をそれぞれ所定量ずつ分注し、2個の希釈血漿サンプルにA血球試薬およびB血球試薬をそれぞれ所定量ずつ分注する。また、Rh式血液型を判定するために、1個の希釈血球サンプルに抗D血清試薬を所定量分注する。このRh式血液型の判定に当たっては反応を促進するためにブロメリン等の酵素を第2試薬として分注することもできる。また、その他の血液型の判定を行うときには、希釈血漿サンプルにそれぞれ所定の血球試薬を分注する。これらの凝集反応において、

抗原-抗体反応が起こると血球粒子は互いに凝集し、第9図Aに示すように、ウェル20の底面20aに一樣な粒子凝集パターンが形成されるが、抗原-抗体反応が生じないときは血球粒子は凝集せず、傾斜した底面に沈降する粒子は傾斜をこころがり落ちて、第9図Bに示すように円錐形底面20aの中央に集められ、集積パターンが形成される。

このように凝集パターンが形成された凝集反応用プレート14は測光装置28に送り込まれ、ここで測光される。凝集反応時間は30分、45分、60分、90分の中から選択できるようになっており、本例のように酵素免疫反応をも行う場合にはその反応時間と等しい45分を選択するのが好適であるが、これらの反応時間は必ずしも等しくする必要はない。

凝集パターンの判定を行うときには、第6図Aに示すように絞り67を光路中に挿入して直径0.4mmの白色光ビームでウェル20の底面20aを走査し、透過光をディテクタ70で検出し、その出力信号を処理して第9図Aに示す凝集パターンおよび第9

図Bに示す集積パターンを判別する。この場合、凝集パターンであるのか集積パターンであるのかを測光では明確に判別できない場合もあるので、目視観察装置29を設け、目視による判定も行えるようにしている。このようにして目視により測定したときには、ディスプレイ51のスクリーンを見ながらキーボード50を操作して目視判定結果の入力や測光による判定結果の訂正などを行う。

酵素免疫反応用プレート15のウェル31に分注された希釈血清サンプルはウェルの内壁に固相化された抗原または抗体32と反応し、サンプル中の抗体または抗原は第10図Aに示すように固相化抗原または抗体と結合する。次に洗浄位置 P_2 において洗浄液によりウェル31を洗浄し、B-F分離を行い、さらに試薬分注位置 P_3 で酵素標識試薬の分注を受ける。この酵素標識試薬は第10図Bに示すようにサンプル中の抗体または抗原と結合する。次に第2の洗浄位置 P_4 において再び洗浄を行ってB-F分離をした後、試薬分注位置 P_5 において、酵素発色試薬の分注を受ける。この酵素発色試薬

は標識酵素の存在下で発色反応を起こし、検液を発色させる。次に試薬分注位置 P_6 で反応停止液を分注して発色反応を停止させる。このようにして酵素免疫反応を行ったプレート15をさらに測光装置28に送り込んで、比色測定を行う。この測光装置28での測光は第6図Bに示すように回転フィルタ64の所定の波長のフィルタ部を光路に挿入するとともに絞り67を光路外に位置させ、直径が例えば3mmの単色光ビームをウェル31内の検液に入射させ、その透過光をディテクタ70で受光して比色測定を行う。希釈血清サンプル中に検査対象とする抗原または抗体が存在する場合には酵素標識試薬がウェル31に結合され、発色反応が行われるが、特定の抗原または抗体が存在しない場合にはB-F分離によって酵素標識試薬が洗い流されてしまうので発色反応は起こらない。したがって発色を比色測定することによりHBs抗原、HBs抗体、HBc抗体、梅毒抗体、ATL抗体、HIV抗体等の存在を検査することができる。

交差適合検査

上述したように交差適合検査としては通常生理食塩水法、酵素法および間接クームス法の3つを行うが、本例では生理食塩水法および酵素法のみを実施し、間接クームス法に関しては検液を作成するための交差分注だけを行うようにしている。まず、交差適合検査を行う場合には、ラック3には第11図に示すように第1番目のサンプル容器3-1に受血者の血漿および血球サンプルを収容し、残りの9本のサンプル容器3-2～3-10には供血者の遠心分離した血漿および血球サンプルを収容する。勿論、供血者の血液サンプルは受血者の血液型と同一のものである。まず、受血者のサンプルを収容したサンプル容器3-1をサンプル吸引位置 P_1 に位置出しし、所定量の血漿および血球をそれぞれプローブ10aおよび10bを用いて第3図に示す希釈プレート5の第1列目の2個のウェル8-1-1, 8-1-2に分注する。次にプローブ10a, 10bの洗浄を行い、ラック3を1ピッチ前進させるとともに希釈用プレート5も1ピッチ前進させ、サン

プル容器3-2内に収容されている第1番目の供血者の血漿および血球サンプルを希釈プレート5の第2列のウェル8-2-1および8-2-2にそれぞれ分注する。以下同様の操作を行って9人分の供血者の血漿および血球サンプルを希釈プレート5の第2列目のウェル8-2-1および8-2-2から第10列目のウェル8-10-1および8-10-2までに分注する。すなわち、交差適合試験の場合には希釈プレート5の8行のウェルの内、2行のウェルだけを用いてサンプルの希釈を行う。

次に希釈プレート5を希釈液分注位置 P_2 まで移送し、第1列目の2個のウェル8-1-1および8-1-2に希釈液すなわち生理食塩水を所定量分注する。以後、希釈プレート5をステップ送りしながら順次の列の2個のウェル8-2-1, 8-2-2, ..., 8-10-1, 8-10-2に生理食塩水を分注する。このようにして所定量の生理食塩水を分注した後、希釈サンプル吸引位置 P_4 に位置出しし、希釈サンプル分注装置13により凝集反応用プレート14に分注する。この分注は、受血者の希釈血漿サンプルを凝集反応用

プレート14の第1列目の9個のウェル20-1-1～20-1-9に順次に分注し、希釈血球サンプルを第2列目のウェル20-2-1～20-2-9に順次に分注する。次に希釈プレート5を1ピッチ前進させ、第1番目の供血者の希釈血球サンプルを凝集反応用プレート14の第1列目の1番目のウェル20-1-1に分注し、希釈血漿サンプルを第2列目の1番目のウェル20-2-1に分注する。次に希釈プレート5をさらに1ピッチ前進させて第2番目の供血者の希釈血球サンプルを凝集反応用プレート14の第1列目の2番目のウェル20-1-2に分注し、希釈血漿サンプルを第2列目の第2番目のウェル20-2-2に分注する。このようにして凝集反応用プレート14の第1列目の9個のウェル20-1-1～20-1-9には受血者の血漿と9人の供血者の血球とを交差混合した主試験のための検液が調整され、第2列の9個のウェル20-2-1～20-2-9には受血者の血漿と9人の供血者の血漿とを交差混合した副試験のための検液が調整されることになる。生理食塩水法の場合には、他に試薬は加えないので、試薬分注位置 P_7 では何れ

も試薬は分注しないが、酵素法の場合には、この試薬分注位置 P_7 でプロメリン、パパイン、フィシン等の酵素を所定量分注する。受血者の血液と供血者の血液とが適合するときは凝集反応は起こらないので凝集反応用プレート14のウェル20の底面20aには第9図Bに示すような集積パターンが形成されるが、適合しない場合には凝集反応が起こり、ウェル20の底面20aには第9図Aに示すような一様堆積パターンが形成される。したがって所定の反応時間、例えば30分経過後、プレート14を測光装置28に送り込んで上述したパターンを光電的に検出することにより生理食塩水法および酵素法による交差適合試験を行うことができる。この場合にも目視観察装置29によってパターンを目視観察して分析の信頼度を上げることができる。

次に間接クームス法のための検液を調整する交差分注動作について説明する。この目的のために、本例の自動分析装置には、サンプル1と隣接して恒温槽90を設け、その内部にラックホルダ91を配列し、各ラックホルダにはラック92を設ける。さ

らにラックホルダ91を矢印Eで示す方向にピッチ送りする機構と、サンプルラック3のサンプル吸引位置 P_1 を含む移動通路と平行な通路に沿って矢印FおよびGで示すように往復動させる機構とを設ける。ラックホルダ91には複数のラック92をセットし、各ラックには10本の空の容器93をセットする。

先ず、サンプルラック3には第11図に示すように1人の受血者の血漿および血球サンプルと、9人の供血者の血漿および血球サンプルを収容したサンプル容器3-1～3-10をセットし、生理食塩水法および酵素法による交差適合試験の場合と同じように、希釈用プレート5の第1列の第1番目および第2番目のウェル8-1-1および8-1-2に受血者の血漿および血球を分注し、第2列～第10列の第1番目および第2番目のウェル8-2-1～8-10-1および8-2-2～8-10-2に9人の供血者の血漿および血球を分注する。

次に、希釈用プレート5を希釈液分注位置 P_2 まで送り、これらのウェルに希釈液すなわち生理食

塩水を所定量ずつ分注する。次に希釈用プレート5を矢印Bとは反対方向に移動して再びサンプル吐出位置 P_2 に位置出しする。一方、ラックホルダ91にセットした第1番目のラック92を矢印Fで示す方向に移動させて恒温槽90から排出させ、容器93を交差混合サンプル吐出位置 P_1 に順次に位置出しするようにする。上述したようにサンプル吐出位置 P_2 に再度位置出しされた希釈用プレート5の第1列の第1番目のウェル8-1-1に収容されている受血者の希釈血漿サンプルをプローブ10aを用いて吸引し、次にこのノズルを交差混合サンプル吐出位置 P_1 まで移動させ、ラック92を矢印Fの方向に順次ピッチ送りしながら、このラックにセットされている10本の容器93に次々と分注する。この分注後、ラック92を矢印Gの方向に後退させ、第1番目の容器を再び位置 P_1 に位置出しするとともに希釈用プレート5を1ピッチ矢印Bの方向に前進させ、第2列目の第2番目のウェル8-2-2をサンプル吐出位置 P_2 に位置出しさせる。次にこのウェル8-2-2に収容されている第1番目の供血

者の希釈血球サンプルをプローブ10bにより吸引した後、このノズルを吐出位置 P_1 まで移動させ、ラック92にセットされている第1番目の容器93に分注する。次にノズルを洗浄し、希釈プレート5を1ピッチ前進させるとともにラック92を矢印Fで示す方向に1ピッチ前進させた後、プローブ10bによりウェル8-3-2に収容されている第2番目の供血者の希釈血球サンプルを所定量吸引し、これをラック92にセットされている第2番目の容器93に分注する。同様の操作を繰り返し、9人の供血者の希釈血球サンプルをラック92にセットされている9本の容器93に順次分注して間接クームス法による主試験を行うための検液を作成する。次にラック92を矢印Gで示す方向に後退させ、ラックホルダ91内に戻した後、ラックホルダを矢印Eで示す方向に1ピッチ前進させ、空の容器93を保持する次のラック92を矢印Fの方向に前進させ先頭の容器93を位置 P_1 に位置出しする。この間に希釈用プレート5は矢印Hで示す方向に後退させ、第1列目のウェル8-1-1～8-1-8を位置 P_2 に

位置出しする。次にプローブ10bによりウェル8-1-2に収容されている受血者の希釈血球サンプルを吸引し、ラック92をF方向にピッチ送りしながらそれにセットされている9本の容器93に分注する。次にラック92を矢印Gで示す方向に後退させ、先頭の容器を位置 P_1 に位置出しする。この間希釈用プレート5は1ピッチ前進させ、ウェル8-2-1～8-2-8を位置 P_2 に位置出しする。プローブ10bによりウェル8-2-1に収容されて第1番目の供血者の希釈血漿サンプルを吸引し、ラック92の先頭の容器93-1に分注する。以下希釈用プレート5およびラック92を1ピッチずつ前進させながら供血者の希釈血漿サンプルを順次の9個の容器93に分注する。このようにして間接クームス法による交差適合副試験用の検液を作成する。分注後、ラック92を矢印Gで示す方向に移動させてラックホルダ91内に戻す。また、希釈用プレート5は矢印Bで示す方向に移送してストック22に収納する。以下同様の操作によりラックホルダ91にセットされているラック92に装着されている容器に受血者

と供血者の交差混合検液を作成することができる。この操作の終了後、所定反応時間経過後、容器93をラック92ごとに恒温槽90から取出し、間接クーラム試験機にセットするかまたは用手法により間接クーラム試験を行うことができる。

本発明は上述した実施例に限定されるものではなく、幾多の変更や変形が可能である。例えば上述した実施例ではサンプル分注プローブ10a、10bや希釈サンプル分注プローブ18を洗浄するようにしたが、吸排パイプの先端に着脱自在にセットされるディスポ型プローブを用いる場合には洗浄を行う必要はない。また、上述した例では酵素免疫反応ライン17は凝集反応ライン16と同様にベルトでプレートを搬送するものとしたが、酵素免疫反応時間を凝集反応時間よりも長くとる必要がある場合には酵素免疫反応ラインを直線的なものではなく、例えばジグザク状として反応ライン長を長くすることもできる。さらに、ラックの搬送機構、プレートの搬送機構、プローブの移動機構については特に詳細には説明していないが周知の種々の

機構を用いることができる。さらに上述した実施例の酵素免疫反応は、ウエルの固相とサンプルとを先ず反応させ、次に酵素標識試薬を反応させるサンドイッチ法を採用したが、サンプルと酵素標識試薬とを同時に固相と反応させる競合法を採用することもできる。この場合にはウエルに希釈血清サンプルと酵素標識試薬とを同時に分注するようにするとともにB-F分離を行う洗浄装置は1台でよい。また、ラックにセットする容器の個数や、各種プレートに形成したウエルの個数および配列の仕方も上述した例に限定されるものではない。

〔発明の効果〕

上述した本発明の自動分析装置によれば、輸血検査に必要なABO式血液型やRh式血液型の判定は勿論、その他の血液型を不規則抗体スクリーニングにより判定することができるとともに各種の感染症を検査することができ、さらに輸血の際に必要な交差適合試験も生理食塩水法および酵素法では行うことができるので、この自動分析装置

を病院に1台設置しておけば、十分に対応することができ、病院における設備費および労働力の軽減を図ることができる。さらに分析は自動的に行われるので、人的ミスや感染による事故をほぼ完全に防ぐことができる。

4. 図面の簡単な説明

第1図は本発明による自動分析装置の一実施例の全体の構成を示す図、

第2図は同じくその線図の平面図、

第3図は希釈用プレートの構成を示す平面図、

第4図AおよびBは凝集反応用プレート全体の構成を示す平面図およびそのウエルの構成を示す断面図、

第5図AおよびBは酵素免疫反応用プレートの構成を示す平面図および断面図、

第6図AおよびBは測光装置の構成を示す線図、

第7図は目視観察装置の構成を示す線図、

第8図AおよびBは凝集反応および酵素免疫反応を行うときのサンプル容器のサンプルラックに対するセット方法を示す図、

第9図AおよびBは粒子凝集パターンを示す図、

第10図AおよびBは酵素免疫反応を示す図、

第11図は交差分注を行うときのサンプル容器のサンプルラックに対するセット方法を示す図である。

- | | |
|--|--|
| 1…サンプル | 2…サンプル容器 |
| 3…サンプルラック | P ₁ …サンプル吸引位置 |
| P ₂ …サンプル吐出位置 | 5…希釈用プレート |
| 9…サンプル分注装置 | 12…希釈液分注装置 |
| P ₃ …希釈液分注位置 | 13…希釈サンプル分注装置 |
| P ₄ …希釈サンプル吸引位置 | |
| P ₅ , P ₆ …希釈サンプル吐出位置 | |
| 14…凝集反応用プレート | |
| 15…酵素免疫反応用プレート | |
| 16…凝集反応ライン | 17…酵素免疫反応ライン |
| 26…試薬分注装置 | P ₇ …試薬分注位置 |
| 28…測光装置 | 29…目視観察装置 |
| 34, 36…洗浄装置 | P ₈ , P ₁₀ …洗浄位置 |
| 35, 37, 38…試薬分注装置 | |
| P ₉ , P ₁₁ , P ₁₂ …試薬分注位置 | |

90…恒温槽
92…ラック

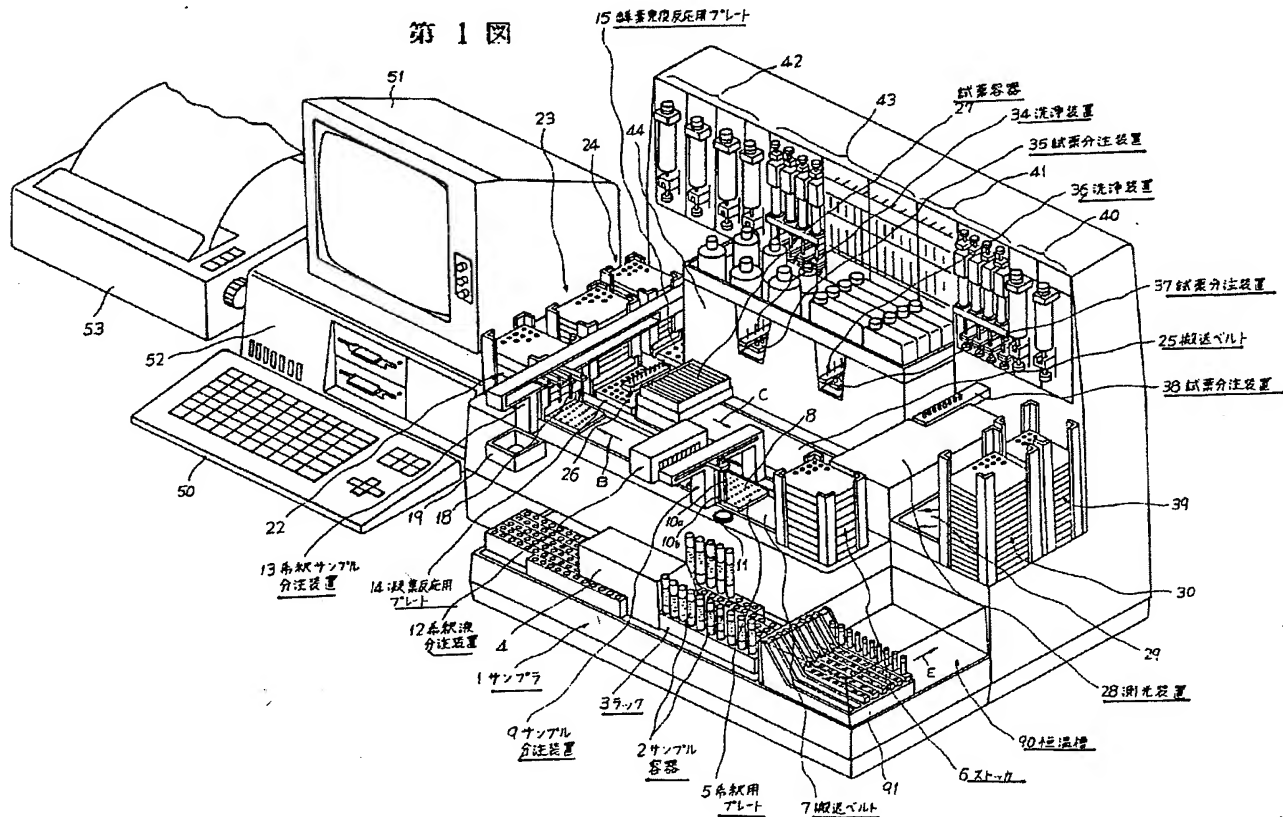
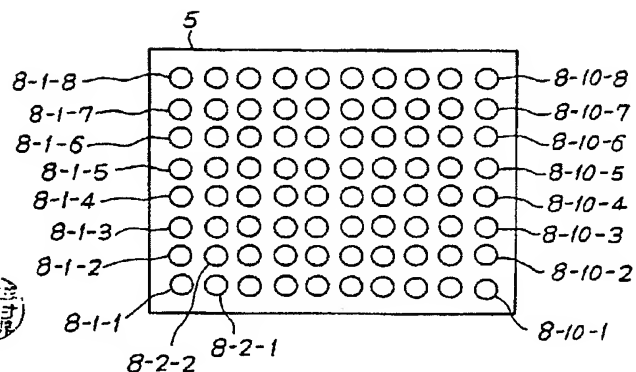
91…ラックホルダ
93…検液容器

第 3 図

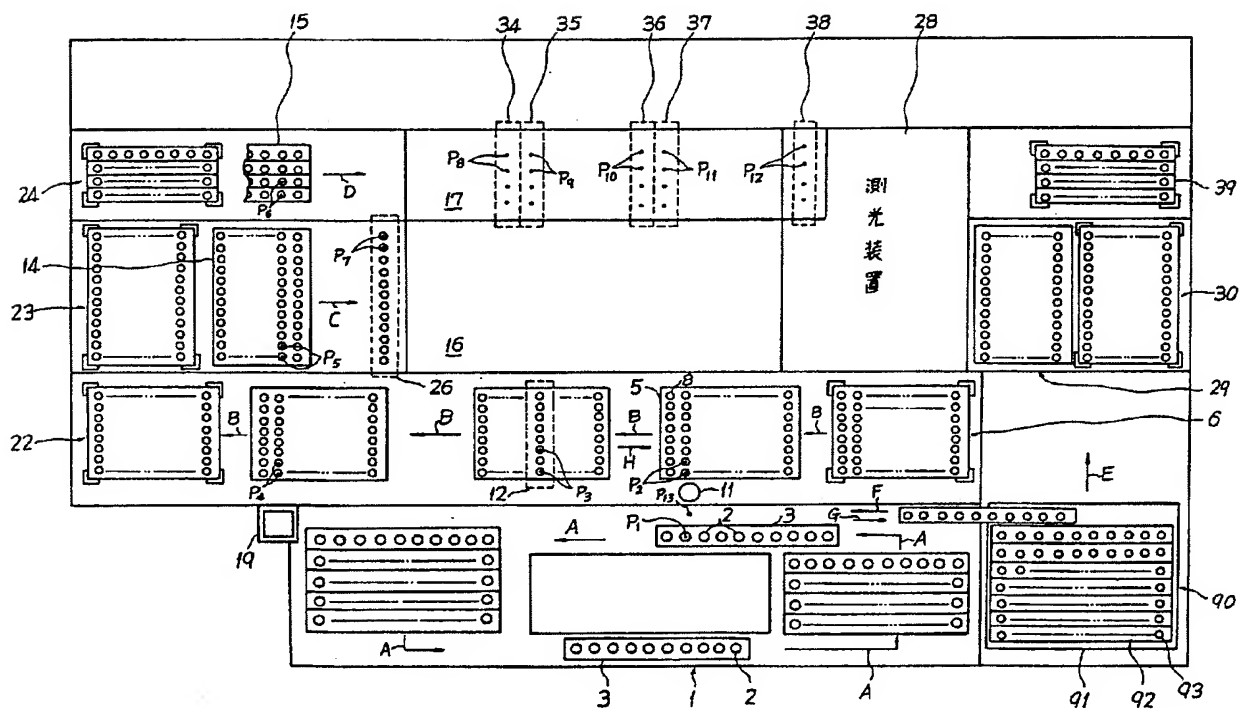
特許出願人 オリンパス光学工業株式会社

代理人弁理士 杉 村 曉 秀

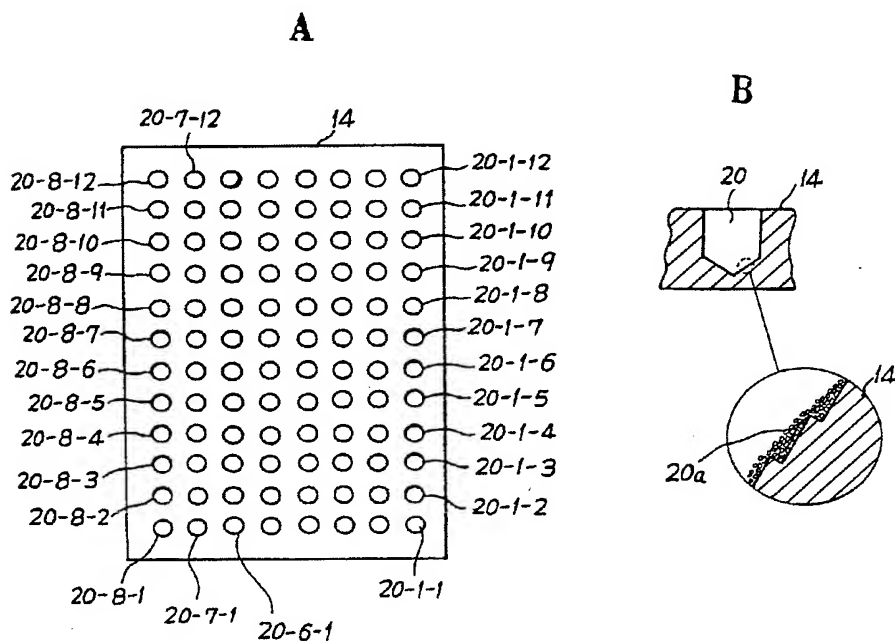
同 弁理士 杉 村 興 作



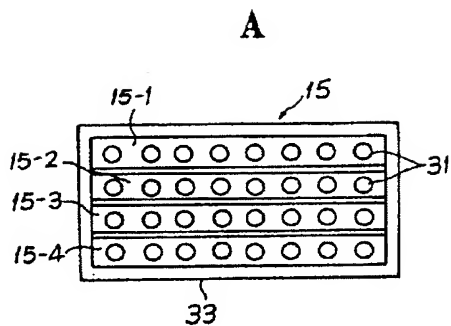
第 2 図



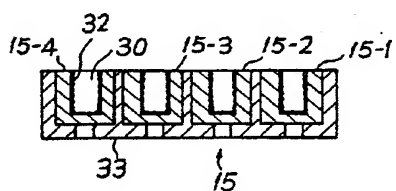
第 4 図



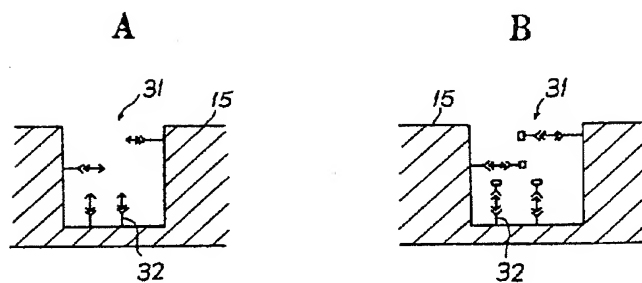
第 5 図



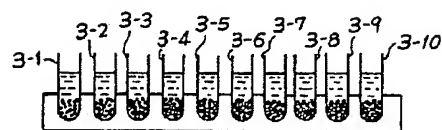
B



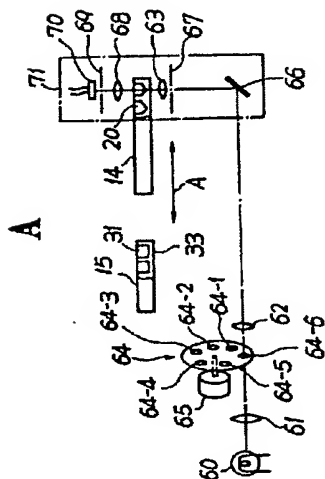
第 10 図



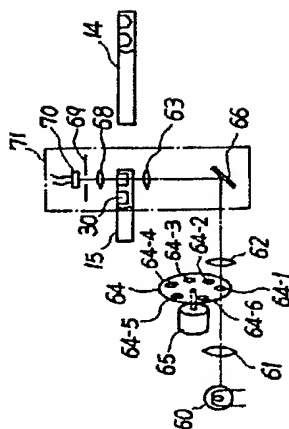
第 11 図



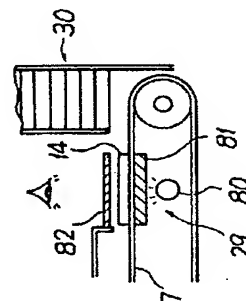
第 6 図



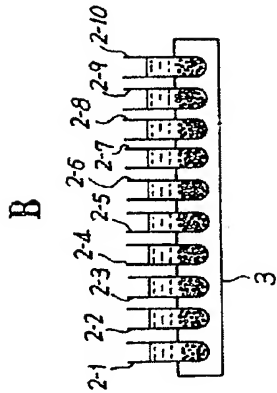
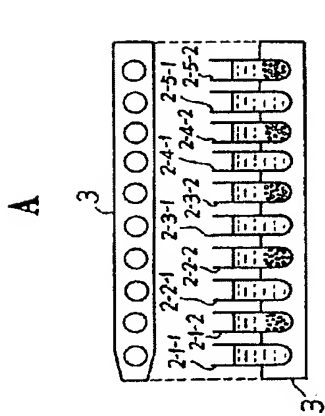
B



第 7 図



第 8 図



第 9 図

